

Predikce odpovědi metastatického kolorektálního karcinomu na cílenou anti-EGFR léčbu

Pavel Fabian¹, Radim Němeček²

¹ Oddělení onkologické patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Klinika komplexní onkologické péče, LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

SOUHRN

Moderní kombinovaná chemoterapie s cílenou anti-EGFR léčbou vede u senzitivních pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem k prodloužení života a zlepšení jeho kvality. U rezistentních pacientů však použití monoklonálních anti-EGFR protilátek může naopak vést ke zhoršení parametrů přežití. Identifikace senzitivních a rezistentních pacientů se tak stala klíčovou otázkou při rozhodování o léčebné strategii. Četné klinické studie vedly ke zjištění, že rezistence k anti-EGFR terapii je v naprosté většině případů spojena s trvalou aktivací signálních drah distálně od EGFR. Z mnoha studovaných faktorů se do rutinní praxe dostaly pouze mutace genů KRAS a NRAS. U ostatních markerů (mutace BRAF, PIK3CA, inaktivace PTEN a TP53, amplifikace EGFR a HER-2, zvýšená hladina ligandů epiregulinu a amphiregulinu, microRNA miR-31-3p, miR-31-5p a další) je třeba dalších studií. Přesnost prediktivní diagnostiky je možno zvýšit kombinací vyšetřovaných markerů např. pomocí metod založených na sekvenování nové generace.

Klíčová slova: kolorektální karcinom – predikce – molekulární markery

Prediction of EGFR blockade responses in metastatic colorectal carcinoma

SUMMARY

The combination of modern systemic chemotherapy and anti-EGFR monoclonal antibodies improves overall survival and the quality of life for patients with metastatic colorectal cancer. By contrast, the addition of anti-EGFR therapy to the treatment regime of resistant patients may lead to worse progression-free and overall survival. Therefore, identifying sensitive and resistant patients is key during initial decision-making. A number of clinical trials show that primary resistance to EGFR blockade is in most cases caused by constitutive activation of signalling pathways downstream of EGFR. Of the many biomarkers studied, only the KRAS and NRAS mutation status has reached clinical relevance in routine practice. The other markers (BRAF and PIK3CA mutations, PTEN and TP53 inactivation, EGFR and HER-2 amplification, epiregulin and amphiregulin overexpression, microRNA miR-31-3p and miR-31-5p etc.) still need to be validated. The accuracy of predictive diagnostic tools could also be increased by a combination of predictive markers on the next generation sequencing platform.

Keywords: colorectal carcinoma – prediction – molecular markers

Cesk Patol 2018; 54(1): 17–21

Česká republika se v incidenci kolorektálního karcinomu (CRC) trvale pohybuje na předních místech pomyslného žebříčku (1). Zhruba čtvrtina pacientů je diagnostikována již se vzdálenými metastázami, u dalších asi 25 – 40 % pacientů se po iniciální onkologické terapii metastázy objeví. Více než polovina nemocných s CRC tedy v průběhu choroby bude léčena systémovou paliativní terapií. Ta je založena na chemoterapii (5-fluorouracil, oxaliplatin a/nebo irinotekan), obvykle v kombinaci s monoklonálními protilátkami proti VEGF (bevacizumab) nebo EGFR (cetuximab, panitumumab). Tato léčba významně – až o několik let – prodlužuje celkové přežití. Přibližně 35 – 45 % pacientů na anti-EGFR terapii neodpoví, u některých pacientů může dokonce nesprávně indikovaná anti-EGFR terapie vést i ke zhoršení času do progresse onemocnění (PFS) a celkového přežití (OS) (2-6). Již více než dekádu probíhá hledání faktorů, které by dokázaly predikovat odpověď či rezistenci k cílené léčbě CRC. U bevacizumabu takové prediktory nalezeny nebyly. Naopak u anti-EGFR protilátek se podařilo najít silný negativní prediktor v podobě aktivačních mutací v onkogenu KRAS (7,8). Jednalo se o důležitý milník ve vývoji moderní onkologie, neboť do té doby byly známy pouze prediktory pozitivní, jako Her-2 amplifikace

u karcinomů prsu či CD 20 exprese u B lymfomů. Ukázalo se, že drtivá většina CRC má aktivované signální dráhy spojené s receptorem EGFR (9).

EGFR

Receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR, Egfr, Her1) je členem rodiny receptorů s tyrozinkinázovou aktivitou. Po vazbě ligandu (epidermálního růstového faktoru, epiregulinu, amphiregulinu, aj.) vytváří homo- či heterodimery a aktivuje dvě hlavní intracelulární cesty: signální dráha RAS-RAF-MAPK je zodpovědná zejména za signalizaci proliferační, zatímco dráha PI3K/PTEN-AKT-mTOR zprostředkovává buněčné přežití a podílí se na motilitě a invazivitě nádorových buněk (10,11). Existují i další (méně významné) EGFR aktivované signální dráhy jako JAK/STAT nebo dráha fosfolipázy C gamma (9). Vazba terapeutických monoklonálních protilátek na extracelulární doménu receptoru by měla (v ideálním případě) aktivaci všech těchto drah zablokovat a vést tak k potlačení nádorového růstu. Je však důležité si uvědomit, že nádorová populace každého maligního nádoru je heterogenní a kromě dominantního klonu, který právě vítězí v soutěži o nejagresivnější subpopulaci, jsou přítomny četné minoritní klony nesoucí nejrůznější – aktuálně neužitečné – mutace. Na nádor je v situaci, kdy ho vystavujeme selektivnímu tlaku léčby, nutno nahlížet prizmatem populační biologie. Je zcela očekávatelné, že i úspěšná léčba majoritního klonu vede k selekci jednoho či více rezistentních klonů, jejichž mutace se právě staly výhodnými. Je to i případ CRC, kde léčebné odpovědi na biologickou léčbu jsou většinou dočasné za vzniku sekundární rezistence.

✉ Adresa pro korespondenci:

MUDr. Pavel Fabian, Ph.D.

Masarykův onkologický ústav

656 53, Brno

tel: 543133400

email: fabian@mou.cz